

Über  $\alpha$ -Aminosäure-2-hydroxy-cyclohexyl-amide:  
ein neuer Typus dreizähliger Komplexbildner

---

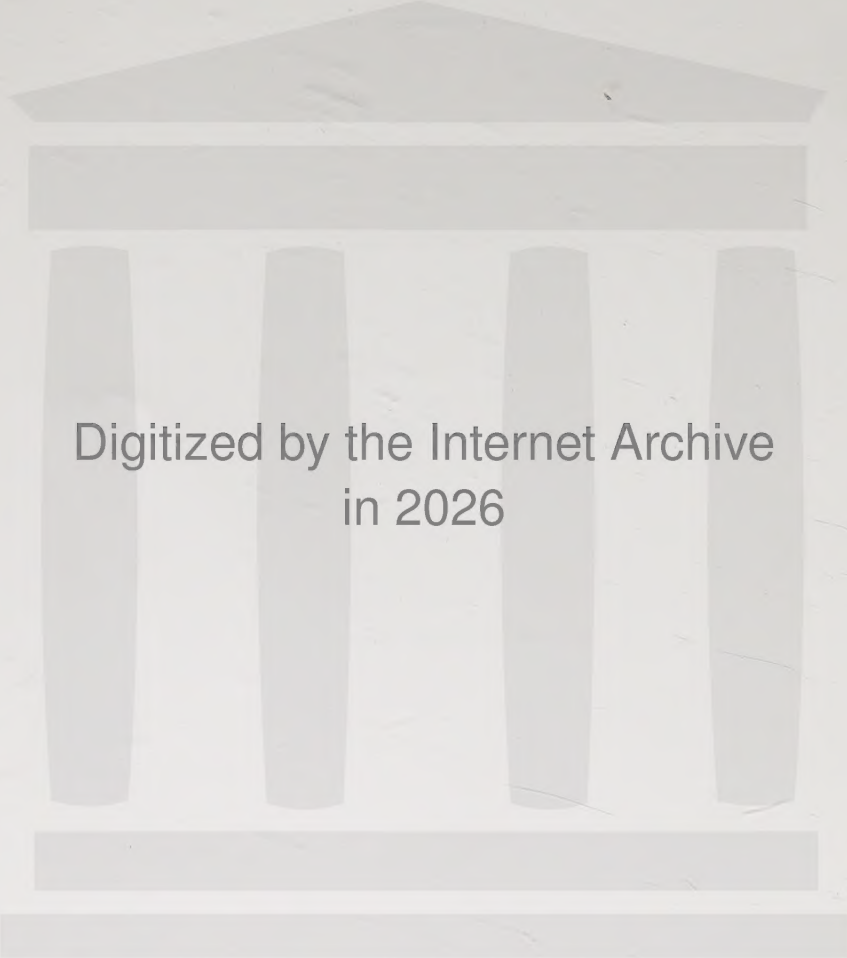
Verkürzte Fassung der  
INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde  
vorgelegt der  
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Universität Basel

von

EBERHARD CLASS  
aus Wehr (Deutschland)

Basel  
Buchdruckerei Birkhäuser AG.  
1959



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41546712\\_0037](https://archive.org/details/IA41546712_0037)

Über  $\alpha$ -Aminosäure-2-hydroxy-cyclohexyl-amide:  
ein neuer Typus dreizähliger Komplexbildner

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

EBERHARD CLASS

aus Wehr (Deutschland)

Basel

Buchdruckerei Birkhäuser AG.

1959



Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
auf Antrag der Herren Professoren Dr. H. ERLÉNMEYER und Dr. T. REICH-  
STEIN.

Basel, den 3. März 1959.

Prof. Dr. RUD. GEIGY  
Dekan

Herrn EBERHARD CLASS wurde von der Philosophisch-Naturwissen-  
schaftlichen Fakultät der Universität Basel am 3. März 1959 erlaubt,  
diese verkürzte Fassung seiner am 3. März 1959 genehmigten Inaugural-  
dissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

*«Über  $\alpha$ -Aminosäure-2-hydroxy-cyclohexyl-amide:  
ein neuer Typus dreizähliger Komplexbildner»*

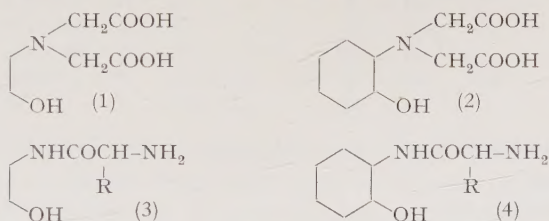
kann eingesehen oder entliehen werden:

1. in der Anstalt für Anorganische Chemie der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

## Über $\alpha$ -Aminosäure-2-hydroxy-cyclohexylamide

In einer früheren Mitteilung<sup>1)</sup> berichteten wir über  $\alpha$ -Aminosäure- $\beta'$ -hydroxy-äthylamide, die man als Strukturanaloge zu den Dipeptiden auffassen kann und die wie diese dreizählige Chelatkomplexe ausbilden können. Bei der Äthylendiamintetraessigsäure<sup>2)</sup> und der N-(2-Hydroxyäthyl)-iminodiessigsäure (1)<sup>3)</sup> konnte SCHWARZENBACH zeigen, dass bei Einbau einer Tetramethylengruppe unter Bildung eines Cyclohexanrings die erhaltenen Verbindungen (2) im Vergleich mit den nicht cyclischen Verbindungen stabilere Metallkomplexe ausbilden.

Durch die Ausbildung des Cyclohexanrings ist die Möglichkeit zur Bildung zweier epimerer Verbindungen gegeben. SCHWARZENBACH hat am Beispiel des 1,2-Diaminocyclohexans gezeigt, dass die Komplexe der *trans*-Verbindung stabiler sind als die der entsprechenden *cis*-Verbindung<sup>4)</sup>.



Diese Beobachtungen haben uns veranlasst, die  $\alpha$ -Aminosäure- $\beta'$ -hydroxyäthylamide (3) ebenfalls mit einer Tetramethylengruppe zu den  $\alpha$ -Aminosäure-2-hydroxy-cyclohexylamiden (4) zu überbrücken, um auch in dieser Reihe die Möglichkeit einer komplexchemischen Prüfung solcher Verbindungen zu gewinnen.

Die  $\alpha$ -Aminosäure-2-hydroxy-cyclohexylamide haben wir nach nebenstehendem Reaktionsschema hergestellt.

Die Carbobenzoxycarboxyaminosäure-methylester (B) ( $R'' = \text{CH}_3$ ) gewannen wir aus den Carbobenzoxycarboxyaminosäuren (A) durch Veresterung mit Diazomethan, die entsprechenden Cyanmethylester (B) ( $R'' = \text{CH}_2\text{CN}$ ) durch Umsetzung der Carbobenzoxycarboxyaminosäuren (A) mit Chloracetonitril in Gegenwart von Triäthylamin<sup>5)</sup>.

Die Carbobenzoxycarboxamide (C bzw. D) wurden durch Umsetzung der entsprechenden Carbobenzoxycarboxyaminosäureester (B) mit *trans*- (XLI)<sup>6)</sup> bzw. *cis*-2-Aminocyclohexanol (XLII)<sup>7)</sup> hergestellt. Zunächst setzten wir die Cyanmethylester mit den Amino-

<sup>1)</sup> D. SCHÄUFELE, B. PRIJS & H. ERLÉNMEYER, *Helv.* **38**, 1342 (1955).

<sup>2)</sup> G. SCHWARZENBACH, R. GUT & G. ANDEREGG, *Helv.* **37**, 937 (1954).

<sup>3)</sup> G. ANDEREGG & G. SCHWARZENBACH, *Helv.* **38**, 1940 (1955).

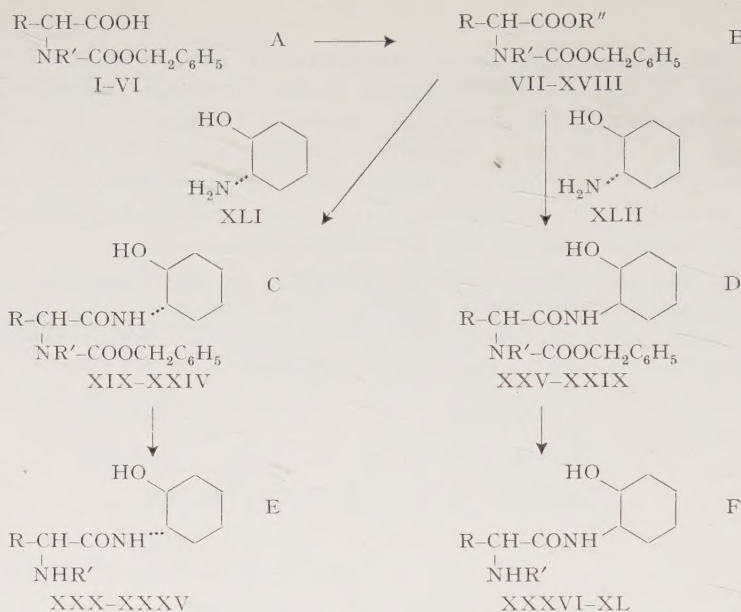
<sup>4)</sup> G. SCHWARZENBACH & R. BAUER, *Helv.* **39**, 722 (1956).

<sup>5)</sup> R. SCHWYZER, B. ISELIN & M. FEURER, *Helv.* **38**, 69 (1955).

<sup>6)</sup> N. A. B. WILSEN & J. READ, *J. chem. Soc.* **1935**, 1269.

<sup>7)</sup> G. E. MCCASLAND & D. A. SMITH, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 2190 (1950).

alkoholen bei Zimmertemperatur um. Bei den *trans*-Verbindungen – ausser XXII – erhielten wir Ausbeuten von durchschnittlich 35%, bei allen *cis*-Verbindungen und bei der *trans*-Verbindung XXII jedoch weniger als 5%<sup>8)</sup>. Das O-Acetylderivat XLIII des *cis*-Alkohols XLII reagierte überhaupt nicht mehr mit Carbobenzoxyvalinmethylester (XV), weder mit basischem (Triäthylamin) noch mit saurem Katalysator (Essigsäure)<sup>9)</sup>.



Carbobenzoxyaminoaciden (A)

|     |                                                       |                      |
|-----|-------------------------------------------------------|----------------------|
| I   | R = H                                                 | R' = H               |
| II  | R = H                                                 | R' = CH <sub>3</sub> |
| III | R = CH <sub>3</sub>                                   | R' = H               |
| IV  | R = CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>     | R' = H               |
| V   | R = CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | R' = H               |
| VI  | R = CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | R' = H               |

Carbobenzoxyaminoester (B)

|       |                                                       |                      |                          |
|-------|-------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|
| VII   | R = H                                                 | R' = H               | R'' = CH <sub>3</sub>    |
| VIII  | R = H                                                 | R' = H               | R'' = CH <sub>2</sub> CN |
| IX    | R = H                                                 | R' = CH <sub>3</sub> | R'' = CH <sub>3</sub>    |
| X     | R = H                                                 | R' = CH <sub>3</sub> | R'' = CH <sub>2</sub> CN |
| XI    | R = CH <sub>3</sub>                                   | R' = H               | R'' = CH <sub>3</sub>    |
| XII   | R = CH <sub>3</sub>                                   | R' = H               | R'' = CH <sub>2</sub> CN |
| XIII  | R = CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>     | R' = H               | R'' = CH <sub>3</sub>    |
| XIV   | R = CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>     | R' = H               | R'' = CH <sub>2</sub> CN |
| XV    | R = CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | R' = H               | R'' = CH <sub>3</sub>    |
| XVI   | R = CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | R' = H               | R'' = CH <sub>2</sub> CN |
| XVII  | R = CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | R' = H               | R'' = CH <sub>3</sub>    |
| XVIII | R = CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | R' = H               | R'' = CH <sub>2</sub> CN |

<sup>8)</sup> J. READ & W. J. GRUBB, J. chem. Soc. **1934**, 1779; vgl. N. WILSON & J. Read, *ibid.* **1935**, 1269.

<sup>9)</sup> R. SCHWYZER, M. FEURER & B. ISELIN, *Helv.* **38**, 83 (1955).

*trans*-Carbobenzoxyaminosäure-2-hydroxy-cyclohexylamide (C)

|       |                                                       |                      |
|-------|-------------------------------------------------------|----------------------|
| XIX   | R = H                                                 | R' = H               |
| XX    | R = H                                                 | R' = CH <sub>3</sub> |
| XXI   | R = CH <sub>3</sub>                                   | R' = H               |
| XXII  | R = CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>     | R' = H               |
| XXIII | R = CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | R' = H               |
| XXIV  | R = CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | R' = H               |

*cis*-Carbobenzoxyaminosäure-2-hydroxy-cyclohexylamide (D)

|        |                                                   |                      |
|--------|---------------------------------------------------|----------------------|
| XXV    | R = H                                             | R' = H               |
| XXVI   | R = H                                             | R' = CH <sub>3</sub> |
| XXVII  | R = CH <sub>3</sub>                               | R' = H               |
| XXVIII | R = CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | R' = H               |
| XXIX   | R = CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>             | R' = H               |

*trans*-Aminosäure-2-hydroxy-cyclohexylamide (E)

|        |                                                       |                      |
|--------|-------------------------------------------------------|----------------------|
| XXX    | R = H                                                 | R' = H               |
| XXXI   | R = H                                                 | R' = CH <sub>3</sub> |
| XXXII  | R = CH <sub>3</sub>                                   | R' = H               |
| XXXIII | R = CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>     | R' = H               |
| XXXIV  | R = CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | R' = H               |
| XXXV   | R = CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | R' = H               |

*cis*-Aminosäure-2-hydroxy-cyclohexylamide (F)

|         |                                                   |                      |
|---------|---------------------------------------------------|----------------------|
| XXXVI   | R = H                                             | R' = H               |
| XXXVII  | R = H                                             | R' = CH <sub>3</sub> |
| XXXVIII | R = CH <sub>3</sub>                               | R' = H               |
| XXXIX   | R = CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | R' = H               |
| XL      | R = CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>             | R' = H               |

Der Unterschied in der Reaktionsfähigkeit der NH<sub>2</sub>-Gruppe von XLI und XLII beruht wohl auf der sterischen Hinderung durch die Hydroxylgruppe. An Kalotten-Modellen zeigte sich nun, dass die sterische Hinderung in der axial-äquatorialen (*cis*) und in der diäquatorialen *trans*-Konformation etwa gleich gross ist, so dass man bei der *trans*-Verbindung die diaxiale Konformation als reaktive Form annehmen muss.

Zu erwähnen ist, dass man in der *cis*-Reihe durch Erwärmen der Carbobenzoxyaminosäure-methylester mit dem Aminoalkohol XLII ohne Lösungsmittel auf 90–100° Ausbeuten von durchschnittlich 30% erhält.

Die Abspaltung der Carbobenzoxygruppe (C → E bzw. D → F) wurde nach der ZERVAS'schen Methode<sup>10)</sup> mit 10-proz. Pd-Kohle als Katalysator im H<sub>2</sub>-Strom ausgeführt. Die Verbindungen mit «kleinen» Aminosäuren (C<sub>2–4</sub>) werden hierbei in neutralem Milieu abgespalten, während die Verbindungen mit Leucin und Phenylalanin nur in Gegenwart von Salzsäure decarbobenzoxyliert werden.

Die Struktur der erhaltenen Verbindungen bedurfte noch einer Aufklärung: Bei der Reaktion der Carbobenzoxyaminosäureester (B) mit den Aminoalkoholen (XLI, XLII) wäre es denkbar, dass statt einer Amidbildung eine Umesterung stattfindet.

Einen Beweis für die Amidstruktur der von uns erhaltenen Verbindungen geben die IR.-Spektren von *trans*- (XXX) und *cis*-N-Glycyl-2-hydroxy-cyclohexylamin (XXXVI) (Fig. 1 und 2)<sup>11)</sup>. Beide Spektren zeigen bei 3300 cm<sup>-1</sup> eine νOH- und bei

<sup>10)</sup> M. BERGMANN & L. ZERVAS, Ber. deutsch. chem. Ges. **65**, 1192 (1932).

<sup>11)</sup> Die IR.-Spektren wurden im Labor für Spektralanalyse der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel mit einem PERKIN-ELMER-Double-beam-IR.-Spectrophotometer, Modell 21, aufgenommen.

1135  $\text{cm}^{-1}$  eine  $\nu\text{C-O}$ -Bande (Alkoholgruppierung). Das monosubstituierte Amid wird angezeigt durch die  $\omega\text{C-N}$ -Schwingung bei 1620  $\text{cm}^{-1}$  und die  $\omega\text{C-N}$ -Schwingung bei 1550  $\text{cm}^{-1}$ . Die  $\delta\text{N-H}$ -Bande (850  $\text{cm}^{-1}$ ) weist auf eine Aminogruppe hin. Gegen die Esterstruktur spricht auch das Fehlen der Esterbande zwischen 1700 und 1750  $\text{cm}^{-1}$ . Die Unterschiede im Bereich der C-C-Valenzen bei XXX und XXXVI (Skelett-Schwingungen) sind auf die sterische Verschiedenheit der beiden Substanzen zurückzuführen.

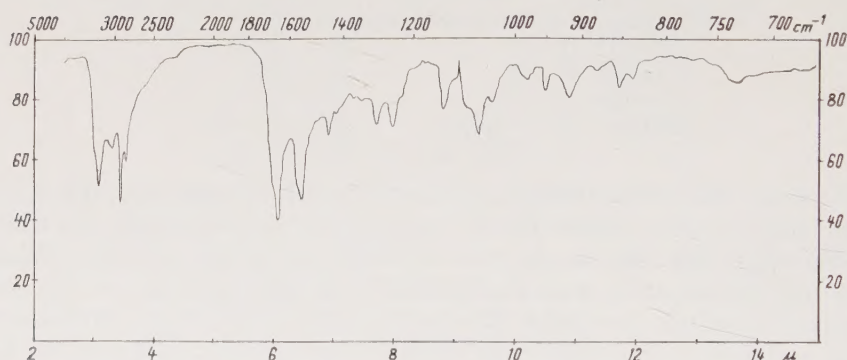
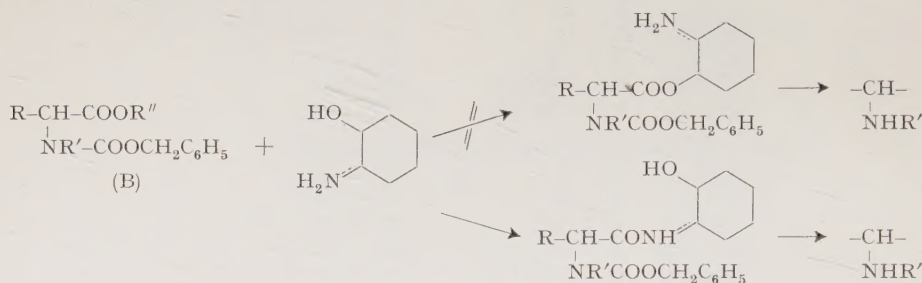


Fig. 1. IR-Spektrum von *N*-Glycyl-DL-trans-2-hydroxy-cyclohexylamin (XXX)  
in KBr,  $c = 0,88 \text{ mg}$ , NaCl-Prisma

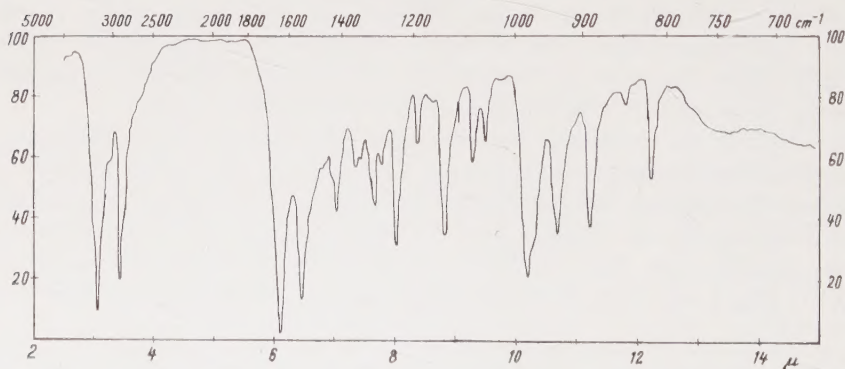


Fig. 2. IR-Spektrum von *N*-Glycyl-DL-cis-2-hydroxy-cyclohexylamin (XXXVI)  
in KBr,  $c = 1,10 \text{ mg}$ , NaCl-Prisma

Einen weiteren Hinweis für die Amidstruktur gibt die potentiometrische Titration der Aminosäure-2-hydroxy-cyclohexylamide (E, F)<sup>12)</sup>, bei welcher stets der Verbrauch von nur einem Äquivalent HCl ermittelt wurde.

Die erhaltenen Verbindungen (E, F) sind in Wasser und Alkohol leicht, in Äther schwer löslich. Aus äthanolischer Lösung lassen sie sich als Pikrate, Pikrolonate und Oxalate ausfällen. Die Oxalate sind stark hygroskopisch.

Um Unterschiede in der Stabilität der *cis*- und *trans*- $\alpha$ -Aminosäure-2-hydroxy-cyclohexylamid-Komplexe festzustellen, führten wir mit dem *cis*- (XXXVI) und dem *trans*-2-Hydroxy-cyclohexylamid (XXX) des Glycins in Gegenwart von  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$  und  $\text{Ni}^{2+}$  auf folgende Art Titrationen<sup>13)</sup> durch:

$10^{-3}$  Mol von XXX bzw. XXXVI werden in 10 ml 0,1-n. HCl gelöst und mit 0,1-n. KCl-Lösung auf 100 ml verdünnt. Je 20 ml dieser Lösung werden jeweils mit 2 ml einer  $10^{-2}$ -m.  $\text{MeSO}_4$ -Lösung versetzt und mit 0,1-n. NaOH potentiometrisch titriert<sup>13)</sup>.

Wie aus Fig. 3 ersichtlich ist, beginnt die Komplexbildung mit  $\text{Cu}^{2+}$  bei pH 4, mit  $\text{Ni}^{2+}$  bei pH 5 und mit  $\text{Co}^{2+}$  bei pH 6. Die Stabilität nimmt somit vom Kupfer über den Nickel- zum Kobalt-Komplex hin ab<sup>14)</sup>.

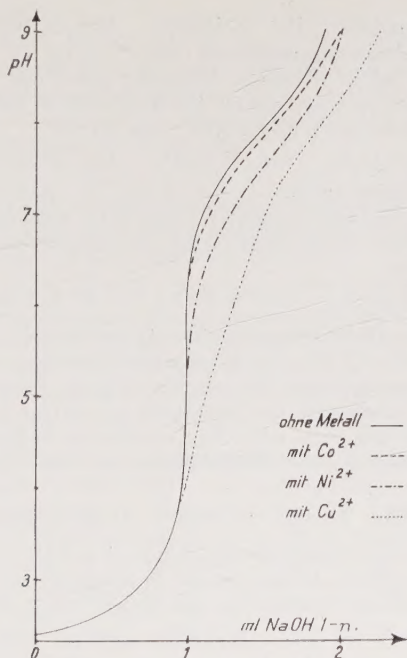


Fig. 3. Titration von XXX und XXXVI mit NaOH

Der Verlauf der Titrationskurven der *cis*- und der *trans*-Komplexe ist bis über pH 8,5 praktisch identisch. Die sterische Konfiguration hat daher in diesem Fall keinen Einfluss auf die Komplexstabilität.

<sup>12)</sup> Vgl. J. BJERRUM, Metal Ammin Formation in Aqueous Solution, Kopenhagen 1941.

<sup>13)</sup> Die pH-Messungen wurden mit einem Potentiometer, Typ 187, der Firma METROHM, Herisau, ausgeführt.

<sup>14)</sup> Vgl. P. PFEIFFER, H. THIELERT & H. GLASER, J. prakt. Chem. **152**, 145 (1939).

## Experimenteller Teil

**1. Carbobenzoxy-aminosäureester (B).** – *Carbobenzoxy-sarkosin-methylester (IX)*. 22,3 g Carbobenzoxy-sarkosin (II) in 100 ml Äthanol werden mit ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt, bis die gelbe Farbe bestehen bleibt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein farbloses Öl zurück, das im Kugelrohr bei 110–115°/0,005 Torr destilliert wird.

$C_{12}H_{15}O_4N$  Ber. C 60,75 H 6,37 N 5,90% Gef. C 60,80 H 6,38 N 5,95%

*Carbobenzoxy-sarkosin-cyanmethylester (X)*. 22,3 g II, 19 ml Chloracetonitril und 21 ml Triäthylamin werden in 150 ml abs. Essigester 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wird vom Triäthylamin-hydrochlorid filtriert und das Filtrat mit 2-n. HCl (dreimal 30 ml), 10-proz.  $NaHCO_3$ -Lösung (dreimal 30 ml) und Wasser bis zur neutralen Reaktion ausgeschüttelt. Man trocknet und destilliert das Lösungsmittel bei 12 Torr ab. Der Rückstand, ein gelbes Öl, wird bei 150–155°/0,05 Torr im Kugelrohr destilliert: 20,5 g (78,5%)<sup>†</sup>.

$C_{13}H_{14}O_4N_2$  Ber. C 59,53 H 5,38 N 10,68% Gef. C 59,60 H 5,21 N 10,75%

*Carbobenzoxy-DL- $\alpha$ -alanin-cyanmethylester (XII)*. 4,5 g III, 2,8 ml Triäthylamin und 2,28 ml Chloracetonitril werden in 30 ml Essigester 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Vom Triäthylamin-hydrochlorid wird nach Erkalten filtriert, das Filtrat mit Essigester auf 100 ml verdünnt und wie bei X behandelt. Der Rückstand, ein gelbes Öl, wird mit heissem Äther-Isopropyläther aufgenommen. Beim Erkalten scheiden sich farblose Kristalle aus. Aus Äther-Isopropyläther 2,4 g (46%), Smp. 43–44°.

$C_{13}H_{14}O_4N_2$  Ber. N 10,68% Gef. N 10,44%

*Carbobenzoxy-DL-phenylalanin-cyanmethylester (XIV)*. 5,9 g IV, 2,8 ml Triäthylamin und 2,28 ml Chloracetonitril werden in 30 ml abs. Essigester gelöst und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Filtration dampft man ein, nimmt den Rückstand in Chloroform auf und behandelt wie oben. Aus Äther-Petroläther 4,4 g (65%) XIV, Smp. 93–94°.

$C_{19}H_{18}O_4N_2$  Ber. N 8,28% Gef. N 8,31%

*Carbobenzoxy-DL-valin-cyanmethylester (XVI)*. 2,52 g V, 1,4 ml Triäthylamin und 1,14 ml Chloracetonitril werden in 15 ml abs. Essigester 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wird filtriert, mit Essigester auf 150 ml verdünnt und wie oben behandelt. Aus Äther-Petroläther 2,4 g (83%) XVI, Smp. 83–84°.

$C_{15}H_{18}O_4N_2$  Ber. N 9,65% Gef. N 9,66%

**2. Trans-Aminosäure-(2-hydroxycyclohexyl)-amide (E).** – *N-Carbobenzoxyglycyl-DL-trans-2-hydroxy-cyclohexylamin (XIX)*. 2,3 g DL-trans-2-hydroxy-cyclohexylamin (XLI) und 2,23 g Carbobenzoxyglycin-methylester (VII) werden in 10 ml Äthanol 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Der Alkohol wird abdestilliert, der Rückstand mit 250 ml Essigester aufgenommen und mit 2-n. HCl (dreimal 50 ml) ausgeschüttelt. Man wäscht mit Wasser neutral und engt die getrocknete Lösung bis zur beginnenden Kristallisation ein. Aus Essigester 0,8 g (26%), Smp. 111–112°.

$C_{16}H_{22}O_4N_2$  Ber. C 62,72 H 7,24 O 20,89% Gef. C 62,63 H 7,35 O 21,04%

*N-Glycyl-DL-trans-2-hydroxy-cyclohexylamin (XXX)*. 1 g XIX in 50 ml Methanol wird mit 0,1 g 10-proz. Pd-Kohle im offenen Gefäß bis zur Beendigung der  $CO_2$ -Entwicklung hydriert. Nach Filtration wird im Vakuum eingedampft. Aus Benzol 0,29 g (89%) XXX, Smp. 145–146°.

$C_8H_{16}O_2N_2$  Ber. C 55,79 H 9,36 O 18,58% Gef. C 55,90 H 9,57 O 18,72%

*N-Carbobenzoxy-sarkosyl-DL-trans-2-hydroxy-cyclohexylamin (XX)*. 5,2 g X und 2,3 g XLI werden in 60 ml Triäthylamin 16 Std. bei 25° geschüttelt. Der erhaltene Niederschlag ergibt aus Methanol-Wasser 2,9 g (45%) farblose Nadeln vom Smp. 108–110°.

$C_{17}H_{24}O_4N_2$  Ber. C 63,73 H 7,55% Gef. C 63,56 H 7,83%

*N-Sarkosyl-DL-trans-2-hydroxy-cyclohexylamin-hydrochlorid (XXXI)*. 3,2 g XX werden in 200 ml Methanol gelöst, mit 10 ml 1-n. HCl und 1 g Pd-Kohle versetzt und wie bei XXX behandelt. Aus Äthanol 1,9 g (85%) XXXI, Smp. 225–227°.

$C_9H_{19}O_2N_2Cl$  Ber. C 48,53 H 8,60 N 12,58% Gef. C 48,52 H 8,42 N 12,64%

*N-(Carbobenzoxy-DL- $\alpha$ -alanin)-DL-trans-2-hydroxy-cyclohexylamin (XXI)*. 0,86 g XLI und 1,6 g XII werden in einem Gemisch von 10 ml Triäthylamin und 20 ml Chloroform 24 Std. bei

25° stehengelassen und wie XIX aufgearbeitet. Aus Isopropyläther 0,75 g (38,5%) XXI vom Smp. 132–133°.

$C_{17}H_{24}O_4N_2$  Ber. C 63,73 H 7,55 O 19,98% Gef. C 63,92 H 7,78 O 20,10%

*N*-DL- $\alpha$ -alanyl-DL-trans-2-hydroxy-cyclohexylamin (XXXII). 0,75 g XXI in 100 ml Methanol werden mit 0,3 g Pd-Kohle versetzt und wie bei XXX behandelt. Der Rückstand ergibt aus Essigester 0,39 g (91%) farblose Nadeln vom Smp. 169–170°.

$C_9H_{18}O_2N_2$  Ber. C 58,03 H 9,74 N 15,04% Gef. C 57,96 H 9,76 N 15,13%

*N*-(Carbobenzoxyl-DL-phenylalanyl)-DL-trans-2-hydroxy-cyclohexylamin (XXII). 1,15 g XLI und 6,3 g XIII werden 5 Std. auf 90° erwärmt. Das erhaltene braune Öl wird in 150 ml Essigester aufgenommen und wie bei XIX behandelt. Aus Essigester 1,3 g (33%) farblose Nadeln vom Smp. 176–177°.

$C_{23}H_{28}O_4N_2$  Ber. N 7,07% Gef. N 6,83%

*N*-DL-Phenylalanyl-DL-trans-2-hydroxy-cyclohexylamin-hydrochlorid (XXXIII). 1,0 g XXII in 300 ml Methanol und 2,5 ml 1-n. HCl werden mit 0,5 g Pd-Kohle versetzt und wie oben behandelt. Aus abs. Äthanol 0,6 g (80%) farblose Nadeln, Smp. 185–187°.

$C_{15}H_{23}O_4N_2Cl$  Ber. C 60,29 H 7,76 N 9,38% Gef. C 59,97 H 7,67 N 9,31%

*N*-(Carbobenzoxyl-DL-valyl)-DL-trans-2-hydroxy-cyclohexylamin (XXIII). Nach zweistünd. Stehen von 1,5 g XVI und 1,15 g XLI in 50 ml Triäthylamin beginnt sich ein farbloser Niederschlag abzuschcheiden. Man schüttelt 24 Std. und kristallisiert aus Benzol um: 1,48 g (82%) farblose Nadeln vom Smp. 181–182°.

$C_{19}H_{28}O_4N_2$  Ber. C 65,49 H 8,10 O 18,37% Gef. C 65,72 H 8,08 O 18,21%

Bei zweistünd. Erwärmen von 3,5 g XV und 1,15 g XLI auf 90° erhält man 19% XXIII.

*N*-DL-Valyl-DL-trans-2-hydroxy-cyclohexylamin (XXXIV). 0,35 g XXIII in 50 ml Methanol werden mit 0,2 g Pd-Kohle versetzt und wie üblich behandelt. Der Rückstand ergibt aus Essigester 0,19 g (88%) farblose Kristalle vom Smp. 170–171°.

$C_{11}H_{22}O_2N_2$  Ber. C 61,65 H 10,35 N 13,07% Gef. C 61,53 H 10,64 N 13,21%

*N*-(Carbobenzoxyl-L-(–)-leucyl)-DL-trans-2-hydroxy-cyclohexylamin (XXIV). 3,0 g XVIII und 1,7 g XLI werden in 35 ml Triäthylamin 24 Std. stehengelassen. Der farblose Niederschlag ergibt aus Methanol/Wasser 1,2 g (31%) XXIV vom Smp. 202–204°.

$C_{20}H_{30}O_4N_2$  Ber. C 66,27 H 8,34 N 7,73% Gef. C 66,16 H 8,56 N 7,88%

*N*-(L-(–)-Leucyl)-DL-trans-2-hydroxy-cyclohexylamin-hydrochlorid (XXXV). 1,4 g XXIV werden in 200 ml Methanol und 3,9 ml 1-n. HCl gelöst, mit 1,0 g Pd-Kohle versetzt und wie oben behandelt. Der Rückstand wird durch Umkristallisieren aus abs. Äthanol-Äther oder durch Sublimation bei 200°/0,05 Torr gereinigt; 0,62 g (64%), Smp. 225–227°.

$C_{12}H_{25}O_2N_2Cl$  Ber. C 54,43 H 9,52 N 10,58% Gef. C 54,38 H 9,40 N 10,81%

**3. Cis-Aminosäure-(2-hydroxy-cyclohexyl)-amide (F).** – *N*-Carbobenzoxylglycyl-DL-cis-2-hydroxy-cyclohexylamin (XXV). 6,9 g DL-cis-2-Hydroxy-cyclohexylamin (XLI) und 9,5 g Carbobenzoxylglycin-methylester (I) werden in 30 ml abs. Äthanol 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Man destilliert den Alkohol ab, nimmt in ca. 250 ml Essigester auf, schüttelt mit 2-n. HCl (dreimal 50 ml) und Wasser bis zur neutralen Reaktion aus, trocknet und destilliert den Essigester ab. Aus Äther 2,35 g (18%) farblose Kristalle vom Smp. 113–114°. Misch-Smp. mit der trans-Verbindung (XIX, Smp. 111–112°): 90–95°.

$C_{16}H_{22}O_4N_2$  Ber. C 62,72 H 7,24 O 20,89% Gef. C 62,39 H 7,26 O 20,86%

*N*-Glycyl-DL-cis-2-hydroxy-cyclohexylamin-hydrochlorid (XXXVI). 3,6 g XXV in 200 ml Methanol und 11,8 ml 1-n. HCl werden mit 1,5 g 10-proz. Pd-Kohle im offenen Gefäß bis zum Aufhören der CO<sub>2</sub>-Entwicklung hydriert. Man filtriert und dampft den Alkohol im Vakuum ab. Durch Umkristallisieren aus Äthanol-Äther oder Sublimation bei 130–135°/0,001 Torr erhält man 2,2 g (89%) XXXVI vom Smp. 182–185°.

$C_8H_{17}O_2N_2Cl$  Ber. C 46,04 H 8,21 O 15,33% Gef. C 46,01 H 8,16 O 15,61%

*N*-Carbobenzoxysarkosyl-DL-cis-2-hydroxy-cyclohexylamin (XXVI). 4,5 g IX und 2,0 g XLI werden 5 Std. auf 90° erwärmt. Das braune Öl wird in 200 ml Essigester aufgenommen und wie bei XXV behandelt. Aus Essigester 2,0 g (32%) XXVI in farblosen Nadeln vom Smp. 101–103°.

$C_{17}H_{24}O_4N_2$  Ber. C 63,73 H 7,55 N 8,74% Gef. C 63,65 H 7,60 N 8,99%

*N-Sarkosyl-DL-cis-2-hydroxy-cyclohexylamin-hydrochlorid (XXXVII)*. 1,1 g XXVI werden in 200 ml Methanol und 3 ml 1-n. HCl gelöst, mit 0,5 g Pd-Kohle versetzt und wie bei XXXVI behandelt. Aus abs. Äthanol 0,59 g (88%) Hydrochlorid XXXVII, das mit einer Mol. Äthanol kristallisiert. Smp. 177–179°.

$C_{11}H_{25}O_3N_2Cl$  Ber. N 10,61 Cl 13,29% Gef. N 10,76 Cl 13,38%

*N-(Carbobenzoxy-DL- $\alpha$ -alanyl)-DL-cis-2-hydroxy-cyclohexylamin (XXVII)*. 3,0 g XLII und 7,5 g XI werden 4 Std. auf 90° erhitzt. Das braune, ölige Reaktionsprodukt nimmt man in 200 ml Essigester auf und behandelt wie oben. Aus Essigester 2 g (24%) XXVII vom Smp. 154–155°.

$C_{17}H_{24}O_4N_2$  Ber. C 63,73 H 7,55 N 8,74% Gef. C 63,97 H 7,38 N 8,63%

*N-(DL- $\alpha$ -Alanyl)-DL-cis-2-hydroxy-cyclohexylamin (XXXVIII)*. 1,5 g XXVII in 150 ml Methanol werden mit 1,0 g Pd-Kohle versetzt und wie oben behandelt. Aus Essigester 0,58 g (66%) XXXVIII, Smp. 103–105°.

$C_9H_{18}O_2N_2$  Ber. C 58,03 H 9,74 N 15,04% Gef. C 57,84 H 9,66 N 15,19%

*N-(Carbobenzoxy-DL-phenylalanyl)-DL-cis-2-hydroxy-cyclohexylamin (XXVIII)*. 6,3 g XIII und 2,9 g XLII werden 5 Std. auf 90° erwärmt. Das Reaktionsprodukt wird in 200 ml Essigester aufgenommen und wie oben behandelt. Aus Essigester 0,9 g (11,5%) farblose Nadeln vom Doppelp. 90–92°/140–141°.

$C_{23}H_{28}O_4N_2$  Ber. N 7,07% Gef. N 7,05%

*N-DL-Phenylalanyl-DL-cis-2-hydroxy-cyclohexylamin-hydrochlorid (XXXIX)*. 0,8 g XXVIII werden in 150 ml Methanol und 2 ml 1-n. HCl gelöst, mit 0,4 g Pd-Kohle versetzt und wie oben behandelt. Aus abs. Äthanol 0,54 g (90%) farblose Blättchen vom Smp. 213–215°.

$C_{15}H_{23}O_2N_2Cl$  Ber. C 60,29 H 7,76 N 9,38% Gef. C 60,24 H 7,63 N 9,25%

*N-(Carbobenzoxy-DL-valyl)-DL-cis-2-hydroxy-cyclohexylamin (XXIX)*. 4,3 g XV und 2,0 g XLII werden in 50 ml abs. Äthanol 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Der Alkohol wird abdestilliert, der Rückstand in 200 ml Essigester aufgenommen und wie bei XXV aufgearbeitet. Aus Methanol-Wasser 2,9 g (52%) XXIX vom Smp. 177–179°.

$C_{19}H_{28}O_4N_2$  Ber. N 8,04% Gef. N 8,19%

*N-(DL-Valyl)-DL-cis-2-hydroxy-cyclohexylamin (XL)*. 1,15 g XXIX werden in 150 ml Methanol und 3,3 ml 1-n. HCl gelöst, mit 0,6 g Pd-Kohle versetzt und wie bei XXXVI behandelt. Das stark hygroskopische Hydrochlorid wird durch Behandlung mit einem Ionenaustauscher IR 410 in das freie Amin XL übergeführt. Aus Essigester 0,65 g (90%) farblose Nadeln vom Smp. 146–147°.

$C_{11}H_{22}O_2N_2$  Ber. C 61,65 H 10,35 N 13,07% Gef. C 61,70 H 10,32 N 12,92%

*O-Acetyl-DL-cis-2-hydroxy-cyclohexylamin (XLI)*. In eine Lösung von 12 g DL-cis-2-hydroxy-cyclohexylamin (XLII) in 260 ml Eisessig wird unter Rühren bei 20° trockenes HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Nach 12-stünd. Stehen giesst man in 1 l trockenen Äther. Der farblose Niederschlag wird aus Alkohol/Äther umkristallisiert. Das so in Blättchen erhaltene Hydrochlorid schmilzt bei 177–179°. Durch Behandeln mit einem Ionenaustauscher IR 410 erhält man 10,2 g (65%) freies Amin vom Smp. 151–152° (aus Essigester).

$C_8H_{15}O_2N$  Ber. C 61,12 H 9,62 O 20,35% Gef. C 61,21 H 9,78 O 20,26%

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT (Drs. H. GYSEL und W. PADOWETZ), z. T. dem Mikrolabor der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel (E. THOMMEN).

#### SUMMARY

*Cis*- and *trans*-2-hydroxycyclohexylamides of  $\alpha$ -aminoacids, a new class of potential tridentate chelating agents, have been synthesized. The complexing properties of several of these compounds have been investigated.

### *Curriculum vitae*

Am 19. Juni 1930 wurde ich, EBERHARD WALTHER CLASS aus Wehr (Deutschland), als Sohn des Hauptlehrers Alfred Class und seiner Gattin Anna, geb. Senger, in Lörrach (Deutschland) geboren.

Von 1937–1940 besuchte ich die Volksschule in Sand (Kreis Kehl) und nach dem Tode meines Vaters die Schule in Wehr. 1941 trat ich in die Oberrealschule Säckingen ein und wechselte 1942 in die Heimschule Lender in Sasbach über. Nach Kriegsende absolvierte ich die letzten 5 Klassen an der Oberrealschule Schopfheim und bestand im Sommer 1950 das damals für die französisch besetzte Zone Deutschlands eingeführte Zentralabitur.

Im Sommersemester 1951 immatrikulierte ich mich an der phil.-nat. Fakultät der Universität Basel. Dort absolvierte ich nach Beendigung des anorganisch-chemischen Praktikums im Mai 1953 das Vorexamen in anorganischer Chemie bei Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer. Während dreier Semester besuchte ich das unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. T. Reichstein stehende organisch-chemische Praktikum, bestand im Oktober 1955 das Vorexamen in organischer Chemie bei den Herren Professoren Dr. C. Grob und Dr. M. Brenner, und, nach Besuch des Färbereipraktikums das Vorexamen in Farbenchemie bei Herrn Prof. Dr. R. Wizinger.

Ich legte folgende Nebenfachexamina ab:

Im März 1955 Mineralogie bei Herrn Prof. Dr. E. Wenk, im Dezember 1957 physikalische Chemie bei Herrn Prof. Dr. W. Kuhn und im Juni 1958 Pharmakologie bei Herrn Prof. Dr. K. Bucher.

Die vorliegende Dissertation begann ich im Oktober 1955 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer und beendete sie im Dezember 1958.

Während zweier Semester war ich im chemischen Praktikum für Mediziner und seit Mai 1958 im anorganisch-chemischen Praktikum als Unterrichtsassistent tätig.

Im Verlauf meines Studiums besuchte ich Vorlesungen und Praktika folgender Herren:

a) Philosophisch-naturwissenschaftliche Fakultät: P. Bearth, M. Brenner, H. Dahn, H. Erlenmeyer, S. Fallab, C. Grob, F. Grün, P. Huber, W. Kuhn, E. Miescher, H. Mohler, T. Reichstein, O. Schindler, E. Sorkin, E. Wenk, R. Wizinger.

b) Medizinische Fakultät: H. Bein, K. Bucher, E. Flückiger, M. Monnier, H. Wirz.

c) Philosophisch-historische Fakultät: J. Niehans, W. Muschg, V. Wagner.

Allen diesen Herren danke ich für ihre Bemühungen. Meinen besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer, für sein mir stets entgegengebrachtes Wohlwollen und seine wertvollen Ratschläge aussprechen.

Herrn Dr. Prijs danke ich für sein Interesse an dieser Arbeit.





